

SPECIFICATION

1. TITLE OF INVENTION

A MEDICAMENT FOR ORAL ADMINISITRATION

2. CLAIMS

1. An oral administration drug for treating a hepatic disease, containing mixed pulverized powder or solid dispersion powder of DDB and a dissolution-enhancer.

2. An oral administration drug for treating a hepatic disease, containing mixed pulverized powder or solid dispersion powder of DDB and a cyclodextrin.

3. An oral administration drug for treating a hepatic disease, containing mixed pulverized powder or solid dispersion powder of one weight part of DDB and three weight parts or more of a dissolution-enhancer.

4. An oral administration drug for treating a hepatic disease, containing mixed pulverized powder or solid dispersion powder of one weight part of DDB, 0.05-3 weight parts of a dissolution-enhancer, and one weight part or more of a cyclodextrin.

5. The oral administration drug of Claim 1, 2, 3 or 4, wherein the dissolution enhancer is at least one compound selected from the group consisting of hydroxypropyl-cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, methylcellulose, aminoalkyl meta acrylate polymer, and meta acrylic acid copolymer.

3. DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

Field of invention

The present invention relates to a medicament for oral administration, and more specifically, relates to an oral administration medicament for treating a hepatic disease containing DDB (dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate) as an active ingredient..

BACKGROUND ART

DDB is a useful drug which is used in China for treating chronic hepatitis or cirrhosis hepatic derived from the hepatitis. However, this drug shows remarkably low water-solubility. Thus, if this drug is formulated to produce an oral administration medicament using an ordinary means, dissolution of the drug from the medicament is extremely poor. Accordingly, most of the active ingredient is excreted from a living body without being utilized. Therefore, it has been necessary to administer the drug in an amount well in excess of its ordinary effective amount to achieve its desired effect. This is economically disadvantageous. Further, stable therapeutic effect cannot be expected.

To overcome these disadvantages of DDB, various types of trials have been carried out. For example, JP S60-209582 A proposes a method for improving solubility of DDB using a polyethylene glycol and a surfactant.

PROBLEM TO BE SOLVED

In the method disclosed in JP S60-209582 A, DDB and a surfactant (Tween-80) are dispersed in a polyethylene glycol having a molecular weight of 4,000-6,000 to improve

the solubility. However, solubility of DDB is still inadequate in this method, and thus, the method is not considered to be satisfactory.

MEANS FOR SOLVING PROBLEM

The present inventors have conducted various types of studies to solve the problems of DDB as stated above. As a result, the present inventors found that solubility of DDB is significantly improved by mixing and pulverizing DDB together with a certain solubility enhancer, and that a thus obtained mixture can be formulated into capsules, granules, tablets, and so on, without significant decrease in the solubility.

The present invention has been completed as a result of a further study in addition to the new finding described above. The present invention relates to an oral administration medicament for treating a hepatic disease containing a powder obtained by mixing and pulverizing DDB together with a certain solubility enhancer, or by treating them through a solid dispersion technique.

As a solubility enhancer used in the present invention, a hydroxypropyl cellulose compound such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phtharate, hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, or a compound such as methylcellulose, aminoalkylmethacrylate copolymer E, methacrylate copolymer L, methacrylate copolymer S can be used.

The amount of these solubility enhancers is preferably three parts or more by weight, particularly 4-15 parts by

weight, relative to one part by weight of DDB. If the compounding rate of a solubility enhancer is lower than the rates stated above, solubility of DDB will become inadequate. On the other hand, if the compounding rate of a solubility enhancer is higher than the above-described rates, production costs will be relatively high, and thus, this is economically disadvantageous and unfavorable.

The above-mentioned solubility enhancers used in the present invention are relatively expensive, and thus, it is preferable to suppress the amount of the enhancer to be used to the lowest level possible, from the view of production cost. However, according to the present invention, it has been found that additional use of a cyclodextrin, especially an inexpensive branched cyclodextrin such as α -cyclodextrin or β -cyclodextrin, maltosyl- β -cyclodextrin, allows significant reduction in the amount of a solubility enhancer to be used.

Thus, according to the present invention, if one part by weight or more, preferably 2-10 parts by weight of cyclodextrin and one part by weight of DDB are present in a medicament, it is possible to reduce the amount of said solubility enhancer to be used to 0.05-3 parts by weight per one part by weight of DDB.

According to the present invention, in mixing and pulverizing a drug and a solubility enhancer (and optionally a cyclodextrin), any pulverizing means commonly used in the art of formulation, i.e., a ball mill, particularly, a vibration ball mill, can be used. Further, to prepare a solid dispersion powder of a drug and a solubility enhancer (and optionally a cyclodextrin), it is

possible to use a conventional method, e.g. a method of resolving a drug and a solubility enhancer in an appropriate solvent, evaporating the solvate, and pulverizing the resultant solid. A suitable solvent to be used in the method includes a mixed solvent of chloroform, methanol, ethanol, dichloromethane.

According to the present invention, the powder of the present invention can be further processed and shaped into capsules, granules, tablets, and so on. In this case, a known excipient, disintegrant, lubricant and so on can be added, as appropriate. For example, as an excipient, lactose, starch, mannitol, crystalline cellulose, etc. can be used. As a disintegrant, calcium carboxymethylcellulose, starch, etc. can be used. As a lubricant, magnesium stearate, talc, etc. can be used. Further, the amounts of these additives can be coordinated, ad libitum.

EXAMPLES

Next, the present invention is explained in detail by way of the following working examples. However, it should be understood that the scope of the present invention is by no means limited to the working examples.

Example 1

2g of DDB and 10 g of hydroxypropylmethylcellulose (TC-5: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) were mixed and pulverized for two hours using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho), and the resultant mixture was sieved with a sieve of 48 mesh, to give a powder.

Example 2

2g of DDB and 10 g of hydroxypropylmethylcellulose (TC-5: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) were dissolved in 100g of methanol and 100g of methylene chloride, the solvents were evaporated under a reduced pressure, and the resultant solid was pulverized. The pulverized sample was sieved with a sieve of 48 mesh to give a powder.

Example 3

2g of DDB, 2g of methylcellulose (400 centipoise), and 10.8g of β -cyclodextrin were mixed and pulverized for two hours using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho), and the resultant mixture was sieved with a sieve of 48 mesh, to give a powder.

Example 4

2g of DDB, 1g of hydroxypropylmethylcellulose (TC-5: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.), and 7.0g of maltosyl- β -cyclodextrin were mixed and pulverized for two hours using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho), and the resultant mixture was sieved with a sieve of 48 mesh, to give a powder.

Example 5

2g of DDB, 1g of hydroxypropylmethylcellulose (TC-5: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.), 1g of light anhydrous silic acid, and 10.8g of β -cyclodextrin were mixed and pulverized using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho) for two hours, and the resultant mixture was sieved with a sieve of 48 mesh, to give a powder.

Example 6

2g of DDB, and 10g of hydroxypropylmethylcellulose

(HP-55: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) were mixed and pulverized for two hours using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho), and the resultant mixture was sieved with a sieve of 48 mesh, to give a powder.

Example 7

2g of DDB, and 10g of methacrylate copolymer L (Eudragit L: Rohm Pharma) were mixed and pulverized for two hours using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho), and the resultant mixture was sieved with a sieve of 48 mesh, to give a powder.

Example 8

48 g of the formulation of Example 1, 70g of crystalline cellulose, and 1g of magnesium stearate were mixed. Capsules were obtained by filling the mixture in an amount of 1g to each of the capsules.

Example 9

59.2 g of the formulation of Example 3, 42 g of crystalline cellulose, 12 g of carboxymethylcellulose calcium, 1.3 g of light anhydrous silic acid, and 0.5 g of magnesium stearate were mixed, and compressed into tablets, which weigh 115mg each, by a direct tableting method.

Known Example

The formulation of this example is a pill which is a formulation example described in JP S60-209582A.

Control 1

The formulation of Control 1 was a mixed pulverized powder of DDB and crystalline cellulose, obtained by mixing and pulverizing 2 g of DDB and 18 g of crystalline

cellulose for two hours using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho), and sieving with a sieve of 48 mesh.

Control 2

2 g of DDB which had been previously pulverized using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho) for two hours, and 10 g of hydroxypropylmethylcellulose (TC-5: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) which also had been previously pulverized in the same way, were mixed in a plastic bag to give the formulation of Control 2.

Control 3

2 g of DDB which had been previously pulverized using a sample pulverizer (manufactured by Hirako Seisakusho) for two hours, and 10 g of hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP-55: Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) which had also been previously pulverized in the same way, were mixed in a plastic bag to give the formulation of Control 3.

Test example 1

Dissolution tests were conducted for the formulations prepared in Examples 1-9, as well as for the formulations of Known Example and Controls 1-3, in accordance with No. 2 dissolution test method of the Japanese Pharmacopoeia (11th ed.).

Specifically, 500ml of distilled water was used as a test liquid for the formulations (however, No. 2 solution of a disintegration test method described in the Japanese Pharmacopoeia (11th ed.) was used for Examples 6 and 7, and Control 3). The temperature of each of the test liquids was maintained at 37°C. To each of the liquids, one of the

formulations was added in such an amount that corresponds to 40 mg of DDB, stirred with a paddle rotating at a speed of 100 rpm. Sample solutions were obtained from each of the test liquids at certain time points. Absorbance at the wave length of 280nm (however, 320nm was employed for Example 6 and Control 3) was determined for the sample solutions using a spectrophotometer, to calculate the amounts of DDB dissolved in the sample solutions.

The results are shown in Table 1.

Table 1

Sample	Amount of DDB dissolved					
	3 min	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min
Example 1	45.2	61.3	58.4	55.2	40.1	29.6
Example 2	36.7	53.5	55.8	51.6	47.2	36.0
Example 3	65.7	55.0	46.0	41.3	36.8	33.9
Example 4	21.4	30.5	39.0	37.7	35.2	32.8
Example 5	60.3	65.5	67.1	64.7	61.2	40.8
Example 6	53.0	68.7	55.8	50.5	45.6	38.8
Example 7	35.9	29.3	23.1	21.0	20.3	20.1
Example 8	4.9	26.0	56.4	54.4	32.8	22.4
Example 9	66.3	54.1	44.2	40.5	37.0	34.5
Known Example	3.9	4.9	5.5	5.7	5.7	5.6
Control 1	3.4	3.7	3.7	3.5	3.3	3.1
Control 2	2.0	2.6	2.9	3.1	3.3	3.5
Control 3	2.8	3.4	3.6	3.7	3.7	3.8

ADVANTAGES OF INVENTION

As will be apparent from the foregoing tests, the formulation of the present invention can remarkably improve the solubility of DDB, and significantly improve its bioavailability, and therefore, can enhance its treatment effect.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-149518

⑬ Int. Cl.⁸

識別記号

序内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)6月8日

A 61 K 31/335
47/30

ACS

7375-4C

G

7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全4頁)

⑮ 発明の名称 経口投与用薬剤

⑯ 特 願 昭63-300829

⑰ 出 願 昭63(1988)11月30日

⑱ 発 明 者 藤 田 幸 正

埼玉県春日部市上蛭田107-1

⑲ 出 願 人 日 研 化 学 株 式 有 限 公 司

東京都中央区築地5丁目4番14号

⑲ 出 願 人 中国医学科学院藥物研
究所

中華人民共和國北京市宣武区先農壇街1号

⑳ 代 理 人 弁 理 士 青 木 朗

外3名

明 細 書

1. 発明の名称

経口投与用薬剤

2. 特許請求の範囲

1. DDBと溶解促進物質との混合粉砕粉末又は固体制剤粉末を含有することを特徴とする肝疾患治療用経口投与用薬剤。

2. DDBと溶解促進物質とシクロデキストリンとの混合粉砕粉末又は固体制剤粉末を含有することを特徴とする肝疾患治療用経口投与用薬剤。

3. DDB1重量部と溶解促進物質3重量部以上との混合粉砕粉末又は固体制剤粉末を含有することを特徴とする肝疾患治療用経口投与用薬剤。

4. DDB1重量部と溶解促進物質0.05-3重量部とシクロデキストリン1重量部以上との混合粉砕粉末又は固体制剤粉末を含有することを特徴とする肝疾患治療用経口投与用薬剤。

5. 溶解促進物質がヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、サクシネート、メチルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー及びメタアクリル酸コポリマーから選ばれた少なくとも一種化合物である請求項1、2、3又は4記載の経口投与用薬剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は経口投与用薬剤に関し、更に詳細にはDDB(ジメチル-4, 4'-ジメトキシ-5, 5', 6'-ジメチレンジオキシビフェニル-2, 2'-ジカルボキシレート)を有効成分として含有してなる肝疾患治療用経口投与用薬剤に関する。

(従来の技術)

DDBは中国において慢性肝炎やそれに由来する肝硬変の治療薬として用いられている有用な薬物である。しかしながら、この薬物は水への溶解性が著しく低いため、これを通常の手段で経口用

薬剤に調製しても、薬剤からの薬物の抽出が極めて悪く、従って大部分の薬効成分は利用されないままに体外に排出されてしまう。このため、所定の薬効を得るためには、有効量を大幅に上回る薬物を投与する必要があり、経済的に不利であるのみならず、安定した治療効果も期待できないという欠点があった。

そこで、このようなDDBの欠点を改良するため、従来から種々の試みが成されており、例えば特開昭60-209582号公報にはポリエチレングリコールと界面活性剤を用いてDDBの溶解性を改良する方法が提案されている。

〔発明が解決しようとする課題〕

上記特開昭60-209582号公報に開示された方法では、DDBを界面活性剤(Tween-80)と共に分子量4000-6000のポリエチレングリコール中に分散させることにより、溶解性の改良を計っているが、この方法ではDDBの溶解が尚不十分であるため、未だ満足な方法とは称しがたい。

E、メタアクリル酸コポリマー、メタアクリル酸コポリマー-S等の化合物が用いられる。

これら溶解促進物質の使用量は、DDB1重量部に対して通常3重量部以上、特に4〜15重量部の範囲が好ましく、溶解促進物質の比率がこの範囲より低いとDDBの溶解が不十分となり、逆に溶解促進物質の比率がこの範囲より高いと製造コストが相対的に高くなるため、経済的に不利であり、好ましくない。

本発明で用いられる上述の溶解促進物質は比較的高価であるため、製造コスト上からはその使用量をなるべく低く抑えることが望ましいが、本発明においては、これにシクロデキストリン、特に安価な β -シクロデキストリン又は α -シクロデキストリン、マルチシル β -シクロデキストリン等の分枝シクロデキストリンを併用することにより、これら溶解促進物質の使用量を大巾に低減できることを見出した。

即ち、本発明では、DDB1重量部に対してシクロデキストリンを1重量部以上、好ましくは2

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記のような従来DDB製剤の欠点を解決するために種々研究を重ねた結果、DDBをある種の溶解促進物質と共に混合粉砕するとDDBの溶解性が著しく向上し、これをそのままカプセル剤、顆粒剤、錠剤等の剤型に成型してもその溶解性がほとんど低下しないことを見出した。

本発明は、上記のごとき新発見に基づいて更に研究を重ねた結果完成されたもので、DDBを特定の溶解促進物質と共に混合粉砕もしくは固体分岐して得られる粉末を含む有する研疫患治療用経口投与用薬剤である。

本発明に於いては溶解促進物質として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシプロピルセルロース系の化合物やメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー

〜10重量部共存させると、前記溶解促進物質の使用量をDDB1重量部当たり0.05〜3重量部に低減することが可能である。

本発明に於いて、薬物と溶解促進物質（及びシクロデキストリン）の混合粉砕には製剤分野で常用されている粉砕手段、即ちボールミル、特に振動ボールミルを用いることができる。また、薬物と溶解促進物質（及びシクロデキストリン）の固体分岐粉末の製法は、常法、例えば薬物と溶解促進物質を適当な溶媒に溶かし、次いで溶媒を蒸発し、得られる固化物を粉砕する方法を用いることができる。上記方法に於いて用いる適当な溶媒としては、クロロホルム、メタノール、エタノール、塩化メチレンの混合溶媒等があげられる。

本発明によれば、本発明の薬剤を更にカプセル剤、顆粒剤、錠剤などに加工成型することが可能である。かかる場合には、希望により公知の賦形剤、崩壊剤、及び滑沢剤などを適宜配合することができる。例えば錠形剤としては乳糖、デンプン、マンニトール、結晶セルロース等が使用できる。

崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプン等が使用でき、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。また、これらの添加剤の使用量は任意に加減することができる。

〔実施例〕

次に、本発明を実施例により更に詳細かつ具体的に説明するが、本発明の技術的範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

実施例1

DDB2gとヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5：信越化学)10gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例2

DDB2gとヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5：信越化学)10gをメタノール100gと塩化メチレン100gに溶解し、減圧下で

媒を留去し、得られた固形物を粉砕した。粉砕品を48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例3

DDB2g、メチルセルロース(400センチポアズ)2g及びβ-シクロデキストリン10.8gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例4

DDB2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5：信越化学)1g及びマルトシル-β-シクロデキストリン7.0gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例5

DDB2g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5：信越化学)1g、軽質無水ケイ酸1g及びβ-シクロデキストリン10.8gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例6

DDB2gとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HF-55：信越化学)10gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例7

DDB2gとメタアクリル酸コポリマーL(オイドラゲットL：ローム・ファーマ)10gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過し、散剤を得た。

実施例8

実施例1の製剤4.8g、結晶セルロース7.0g及びステアリン酸マグネシウム1gを混合し、1カプセルに115mgを充填し、カプセル剤を得た。

実施例9

実施例3の製剤59.2g、結晶セルロース42g、カルボキシメチルセルロースカルシウム12g、軽質無水ケイ酸1.3g及びステアリン酸マグネシウム0.5gを混合し、直接打錠法にて1錠115mgに打錠し、錠剤を得た。

公知例

特開昭60-209582号公報に記載の製剤例の丸剤。

対照例1

DDB2gと結晶セルロース18gを試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間混合粉砕し、48メッシュ篩で篩過した。DDBと結晶セルロースの混合粉砕物。

対照例2

予め、別々に試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間粉砕した、DDB2gとヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5：信越化学)10gをポリ袋で混合した、物理的混合物。

対照例3

予め、別々に試料粉砕機(平工製作所製)を用いて2時間粉砕した、DDB2gとヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HF-55：信越化学)10gをポリ袋で混合した、物理的混合物。

試験例1

実施例1～9で調製された各製剤並びに公知例

第 1 表

試 料	溶解量 (mg/ml)					
	3分	5分	10分	15分	30分	60分
実施例 1	45.2	51.3	58.4	55.2	40.1	29.6
実施例 2	36.7	53.5	55.8	51.6	47.2	36.0
実施例 3	55.7	55.0	46.0	41.3	36.8	33.9
実施例 4	21.4	30.5	39.0	37.7	35.2	32.8
実施例 5	60.3	65.5	67.1	64.7	61.2	49.8
実施例 6	53.0	68.7	55.8	50.5	45.6	38.6
実施例 7	35.3	29.3	23.1	21.0	20.3	20.1
実施例 8	4.9	26.0	56.4	54.4	32.8	22.4
実施例 9	68.3	54.1	44.2	40.5	37.0	34.5
公知例	3.9	4.9	5.5	5.7	5.7	5.6
対照例 1	3.4	3.7	3.7	3.5	3.3	3.1
対照例 2	2.0	2.6	2.9	3.1	3.3	3.5
対照例 3	2.8	3.4	3.6	3.7	3.7	3.8

及び対照例 1～3 の製剤について、日本薬局方 (第 11 改正) 溶出試験法第 2 法により溶出試験を行なった。

即ち、試験液として重留水 (ただし、実施例 6、7 と対照例 3 は日本薬局方 (第 11 改正) 崩壊試験法の第 2 液) 500 ml を用い、液温を 37℃ に保ち、各試料を DDB として 40 mg 相当量入れ、バドルを 100rpm で回転し、一定時間毎に採取した試料液について分光光度計により、280nm (ただし、実施例 6 と対照例 3 は 320nm) の吸光度を測定し、DDB 溶解量を求めた。

結果を第 1 表に示す。

〔発明の効果〕

前記試験例から明らかなように、本発明の製剤を使用することにより、DDB の溶解性が著しく改善され、その生体利用率が格段に向上するので治療効果を一層高めることができる。

特許出願人

日研化学株式会社 (外 1 名)

特許出願代理人

弁理士 青 木 隆

弁理士 石 田 敬

弁理士 山 口 昭 之

弁理士 西 山 雅 也

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-149518

(43)Date of publication of application : 08.06.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/335

A61K 47/30

(21)Application number : 63-300829

(71)Applicant : NIKKEN CHEM CO LTD
CHUGOKU IGAKU KAGAKUIN
YAKUBUTSU KENKYUSHO

(22)Date of filing : 30.11.1988

(72)Inventor : FUJITA YUKIMASA

(54) MEDICINE FOR ORAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine for oral administration effective for hepatic failure, capable of extremely improving solubility of DDB and enhancing treating effects, containing mixed pulverized powder or solid dispersion powder of DDB and a dissolution promoting substance. CONSTITUTION: This medicine contains powder obtained by mixing and pulverizing dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2-dicarboxylate(DDB) and a dissolution promoting substance (e.g. hydroxypropyl cellulose or methyl cellulose) by using a vibrating ball mill, etc., or dispersing in a solid state. Further a cyclodextrin is used and the powder is properly mixed with a well-known excipient, disintegrator, lubricant, etc., and pharmaceutically manufactured by a conventional method to give the objective substance. The blended amounts are 1 pt.wt. of DDB, ≥ 3 pts.wt. of the dissolution promoting substance and ≥ 1 pt.wt. of dextrin. The powder can be further processed and molded into capsule, granule, tablet, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]